

THESIS

MARBURG

1965

Aus dem Physiologischen Institut der Universität Marburg/Lahn

Direktor: Prof. Dr. H. Hensel

Die lokale Gehirndurchblutung bei Injektion von Pyrimidinen, Pteridinen und Purinen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät

der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn

vorgelegt von

Dieter Pfeiffer

aus Greiz

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Marburg 1965

Fotodruck von Erich Mauersberger in Marburg

Die lokale Gehirndurchblutung bei Injektion von Pyrimidinen, Pteridinen und Purinen

Inauguraldissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

**in der gesamten Medizin der Hohen Medizinischen Fakultät
der Philipps-Universität zu Marburg/Lahn**

vorgelegt von

Dieter Pfeiffer

aus Greiz

Marburg 1965

Angenommen von der Medizinischen Fakultät
der Universität Marburg am 27.7.1965

gedruckt mit Genehmigung der Fakultät

Dekan: Prof. Dr. H. Hensel

Referent: Prof. Dr. H. Hensel

Correferent: Prof. Dr. W. Schmid

Inhaltsverzeichnis

Einleitung	Seite 3
Methode	Seite 4
Meßprinzip.....	Seite 5
Substanzen.....	Seite 8
Ergebnisse	Seite 13
Besprechung der Ergebnisse	Seite 22
Zusammenfassung	Seite 28
Tabellen	Seite 30
Literaturverzeichnis	Seite 35



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40153508_0064

Einleitung

Das von GIBBS (1933) angegebene Prinzip zur Messung der lokalen Gehirndurchblutung wurde mehrfach modifiziert (NOYONS u. Mitarb. 1936, LUBSEN 1940, GRAYSON 1952, BETZ u. HENSEL 1962) und ermöglicht fortlaufende Durchblutungsregistrierungen im Inneren des Gehirns. Auch auf der Gehirnoberfläche können mit modifizierten Wärmeleitmessern nach HENSEL (1959), BETZ u. WÜLLENWEBER (1962) Durchblutungsänderungen fortlaufend registriert werden. Beide Methoden gestatten die Registrierung auch von kurzfristigen Durchblutungsänderungen.

GOTTSTEIN (1962) verwendete für seine Untersuchungen über den Einfluß vasoaktiver Substanzen auf den Hirnkreislauf von Katzen Zustrommessungen durch die Arteria vertebralis mittels Bubble-flow-meter. SCHNEIDER u. SCHNEIDER (1934) registrierten den Einstrom durch die Arteria carotis mittels Thermostromuhr bei ähnlicher Fragestellung. Diese Messungen sind aber nur bei narkotisierten Versuchstieren möglich, während die Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Hilfe von Wärmeleitsonden auch an wachen, frei beweglichen Tieren durchführbar ist. Kurzfristige Änderungen der Gehirndurchblutung bei Einwirkung vasoaktiver Substanzen können mit der in der Klinik häufig verwendeten Stickoxydulmethode von KETY u. SCHMIDT (1948) nicht erfaßt werden.

Bei den von mir in der folgenden Arbeit durchgeführten Untersuchungen sind 10 vasodilatierende Substanzen in ihrer Wirkung auf die Gehirndurchblutung untersucht worden. Die Substanzen wurden zunächst bei narkotisierten Tieren intravenös appliziert. Bei guter Verträglichkeit einer muskulären Applikation wurden sie am wachen Tier nachuntersucht. Zum Vergleich der 10 vasoaktiven Substanzen, die freundlicherweise von der Fa. THOMAE zur Verfügung gestellt wurden, sind außerdem Injektionen von Noradrenalin⁺ und Papaverin⁺⁺ durchgeführt worden, sowie in einzelnen Fällen auch CO₂-Inhalationen, die nach Untersuchungen von NOELL u. SCHNEIDER (1944) und KETY u. SCHMIDT (1948) zu den stärksten Steigerungen der Gehirndurchblutung führen. Neben der lokalen Gehirndurchblutung im Hypothalamus wurde in einer Reihe von Versuchen der Liquordruck gleichzeitig mitgemessen. Die vasodilatierenden Substanzen waren von KADATZ* auf ihre koronardurchblutungsverändernde Wirkung voruntersucht worden. In einzelnen Fällen konnten in Zusammenarbeit mit BETZ und BENZING die Wirkung auf die Myokarddurchblutung mit Hilfe von Wärmeleitmessungen im Myokard nachkontrolliert werden.

Methode

Zur Messung der Gehirndurchblutung wurde eine modifizierte doppel-läufige Wärmeleitsonde (BETZ u. HENSEL 1962) verwendet. Die Sonde besteht aus einem Kunststoffblock, der

⁺ Hersteller: Farbwerke Höchst

⁺⁺ Hersteller: Fa. KNOLL, Ludwigshafen

* Mitarb. d. Fa. Dr. K. THOMAE, Biberach/Riss. Versuche unveröffentl

an seiner Unterseite zwei 22 mm lange Hohladeln von 0,5 mm Außendurchmesser trägt. Die Nadelspitzen enthalten die Lötstellen von einem oder zwei Thermoelementen, die mittels eines 3 mm langen, 0,05 mm dicken Heizdrahtes aus Konstantan alternierend aufgeheizt werden können. Die Nadeln sind mit Araldit ausgegossen. An der Oberseite des Kunststoffsockels befinden sich Mikrosteckerbuchsen über die die Sonde an das Registriergerät angeschlossen werden kann. Vermittels 4 Halteschrauben wird der Sockel am Schädeldach befestigt. Die Operation erfolgt mit Hilfe eines Stereotaktors (HORSLEY-CLARK). Die Sonden werden durch Bohrlöcher an bilateral symmetrische Stellen des Gehirns eingestochen. Für die hier beschriebenen Versuche lagen die Sondenspitzen im Hypothalamus oder Thalamusbereich 4-5 mm lateral von der Median-Linie in etwa 20 mm Abstand von der Schädeloberfläche.

Meßprinzip

Wird eine Wärmequelle mit konstanter Wärmeproduktion Q in ein homogenes Medium von großer Ausdehnung und gleichmäßiger Temperatur gebracht, so ist bei elektrischer Aufheizung die Wärmeleitzahl λ folgendermaßen definiert:

$$\lambda = \frac{k \cdot I^2}{\vartheta}$$

(k = Eichkonstante der Sonde, I = Heizstromstärke,

ϑ = Temperaturdifferenz zwischen geheizter und ungeheizter Lötstelle).

Die Dimension der Wärmeleitzahl ist durch diejenige Wärmemenge (cal) bestimmt, die bei einem Temperaturgefälle von 1°C/cm durch eine Querschnittseinheit (cm^2) pro Zeiteinheit (sek) fließt. Wird eine Wärmequelle, die sich in unserem Versuch in der Spitze der Wärmeleitsonde befindet, in ein durchströmtes Gewebe gebracht, so erfolgt der Wärmeabtransport nicht nur durch Konduktion, sondern vorwiegend durch Konvektion. Somit wird nicht die physikalische Wärmeleitzahl, sondern die Scheinleitzahl oder Wärmetransportzahl registriert. Vor den Versuchen wird die Konstante k der Wärmeleitsonde gemessen. Hierzu wird die Sonde in eine 10%ige Gelatinelösung, die eine Wärmeleitzahl von $12,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sek}^{-1} \cdot ^{\circ}\text{C}^{-1}$ hat, gebracht. Die Errechnung der Konstanten erfolgt nach der Formel:

$$k = \frac{\lambda \cdot \vartheta}{I^2}$$

(Einzelheiten zur Methode s. GOLENHOFEN, HENSEL u. HILDEBRANDT 1963).

Die Messung des Blutdruckes erfolgte über ein Statham-Element in der unteren Aorta. Zu diesem Zweck wurde ein dünner Polyäthylen-Katheter durch die Femoralarterie in die Aorta vorgeschoben, der an das Statham-Element angeschlossen war. Für die Injektion vasoaktiver Substanzen wurde ein weiterer Polyäthylen-Katheter in die Vena femoralis eingeführt. Die Liquordruckmessung erfolgte in der Cisterna cerebello medullaris über ein feines Bohrloch. In das Bohrloch war eine Stahlkanüle mit einem Außendurchmesser von 1 mm eingeschraubt. Die Drucke wurden mit einem

Statham-Element gemessen. Nach Beendigung der Versuche wurden die Lagen der Nadelspitzen im Gehirn kontrolliert. Die Abb.1 zeigt die Position einer Nadel einer implantierten Wärmeleitsonde.

Die Versuche wurden an insgesamt 18 Katzen durchgeführt. Als Narkosemittel wurde entweder Urethan (1,5 g/kg) oder Pentobarbital-Na. ¹⁾ (25 mg/kg) verwendet.

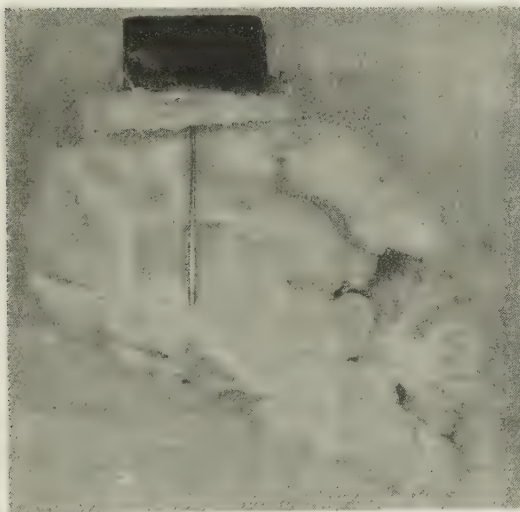


Abb. 1

Sagittalschnitt durch ein Gehirn mit implantierter Wärmeleitsonde. Ein Teil des Schädelknochens mit Bohrlöchern für die Aufnahme der Wärmeleitsonde ist auf dem oberen Gehirnteil belassen.

¹⁾ Pentobarbital-Na. (Nembutal^R): Hersteller:
Fa. Abbott, London

In 15 Versuchen wurden die Substanzen auch an wachen, frei beweglichen Katzen mit chronisch implantierten Wärmeleitsonden getestet. Die Sonden wurden sowohl bei den chronischen Versuchen als auch bei den Versuchen in Narkose 4 bis 6 Wochen von den Tests implantiert. Bei den wachen Tieren wurden die vasoaktiven Substanzen nach einer längeren Registrierung der normalen Hypothalamus- bzw. Thalamusdurchblutung in die Muskulatur einer Hinterextremität injiziert. Es wurden für die intramuskulären Injektionen nur solche Substanzen verwendet, bei denen man aus dem Verhalten der Tiere nicht den Eindruck gewann, daß nach der Injektion Schmerzen auftraten.

Die Verträglichkeit der Substanzen war von KADDATZ schon ausgetestet worden.

Die Tiere befanden sich bei den Versuchen in teilverglasten Kästen und konnten sich in den Kästen frei bewegen.

Vergleichsweise durchgeführte Messungen der Myokarddurchblutung erfolgten mit der von BETZ, BRAASCH u. HENSEL (1961) beschriebenen flexiblen Wärmeleitsonden. Diese Untersuchungen wurden sämtlich in Nembutalnarkose vorgenommen.

Die Substanzen

Für die im folgenden dargestellten 134 Versuche wurden 10 verschiedene Substanzen benutzt (6 Pyrimidinderivate, 3 Pteridinderivate und 1 Purinderivat). Die Substanzen waren alle in n/20 Salzsäure gelöst. Außerdem wurden 11 Versuche mit Papaverininjektion und 10 mit Noradrenalininjektion durchgeführt.

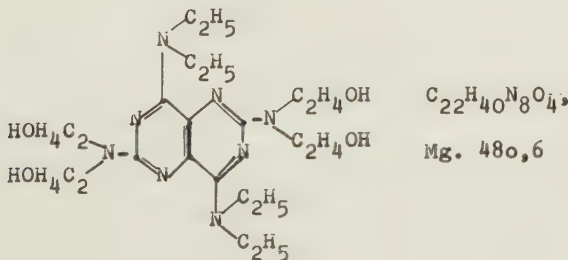
Pyrimidine: Als natürlich vorkommende Pyrimidine sind Cytosin, Uracil, Thymin, 5-Methylcytosin und 5-Hydroxymethylcytosin bekannt. Der Aufbau des Pyrimidingerüsts erfolgt aus Asparaginsäure und Carbamylphosphat über Orotsäure. Der Abbau geht bis zu NH_3 , CO_2 , β -Alanin oder Methyl- β -Alanin (Lit.s.HAYAISHI u. KORNBERG 1952).

Pteridine: Die Pteridine leiten sich vom Ringsystem des Pyrimidins und Pyrazins ab. Als wirksame Substanz dieser Faktoren wurde die 5-Formyl-5,6,7,8-Tetrahydrofolsäure (Citrovorum Faktor) gefunden (Lit.s.LIEBERMANN u. KORNBERG 1954) .

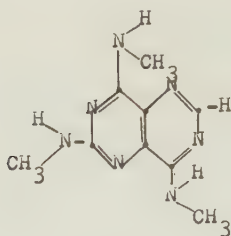
Purine: Purine kommen in der Natur als Adenin, Guanin, Xanthin, Hypoxanthin und Harnsäure vor. Vom Xanthin werden Coffein, Theophyllin und Theobromin abgeleitet. Es handelt sich um Methylxanthine. Der Abbau geht bis zur Harnsäure bzw. zum Allantoin. (ALBERT 1954; GREENBERG 1954; LÖWENSTEIN u. COHEN 1955; CARTER 1956; GOLDTHWAIT, PEABODY u. GREENBERG 1956).

Die verwendeten Substanzen haben folgende Formeln und Konstitutionen:

1) RA 17 - 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-bis(diäthylamino)-pyrimido-5,4-d7pyrimidin



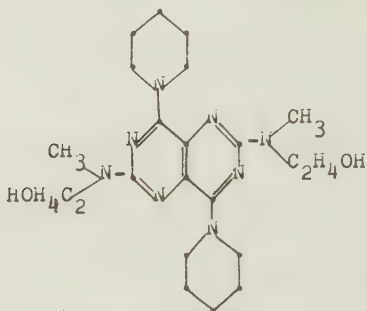
2) RA 30 = 2,4,8-Tri(methylamino)-pyrimido-5,4-d7pyrimidin



$C_9H_{13}N_7$

Mg. 219,3

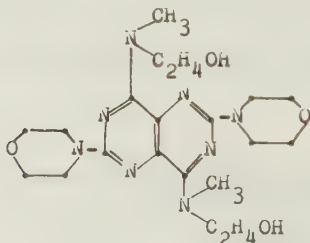
3) RA 42 = 2,6-Di(methyläthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido-5,4-d7pyrimidin



$C_{22}H_{36}N_8O_2$

Mg. 444,6

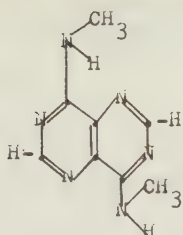
4) RA 49 = 2,6-Dimorpholino-4,8-di(methyläthanolamino)-pyrimido-5,4-d7pyrimidin



$C_{20}H_{32}N_8O_4$

Mg. 448,5

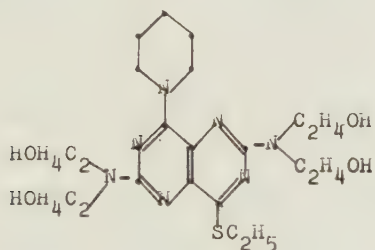
5) RA 81 = 4,8-Di(methylamino)-pyrimido/5,4-d7pyrimidin



$C_8H_{10}N_6$

Mg. 190,2

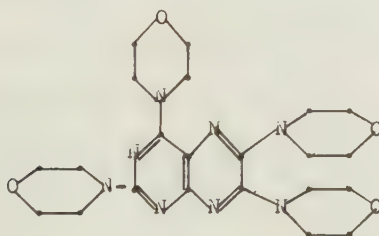
6) RA 177 = 2,6-Bis(diäthanolamino)-4-piperidino-8-äthylthio-pyrimido/5,4-d7pyrimidin



$C_{21}H_{35}N_7O_4S$

Mg. 481,6

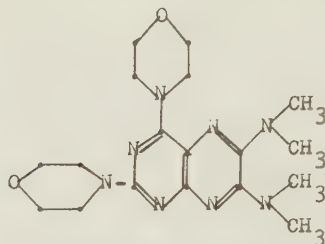
7) RE 1 = 2,4,6,7,-Tetramorpholino-pteridin



$C_{22}H_{32}N_8O_4$

Mg. 472,5

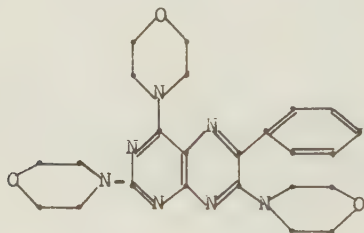
8) RE 5 = 2,4-Dimorpholino-6,7-bis(dimethylamino)-pteridin



$C_{18}H_{28}N_8O_2$

Mg. 388,5

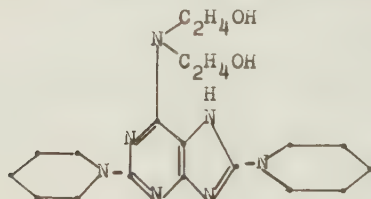
9) RE 28 = 2,4,7-Trimorpholino-6-phenyl-pteridin



$C_{24}H_{29}N_7O_3$

Mg. 463,5

10) RF 64 = 2,8-Dipiperidino-6-Diäthanolamino-purin



$C_{19}H_{31}N_7O_2$

Mg. 389,5

Ergebnisse

Versuche am narkotisierten Tier

1. Noradrenalin

Es wurden insgesamt 10 Versuche durchgeführt. Die Dosierungen betrugen 1,5 μ /kg und 2,0 μ /kg. Bei intravenöser Injektion von 1,5 μ /kg stieg die Durchblutung im Mittelwert um $0,54 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit der Reaktion betrug 1,4 min. Unter Halbwertszeit wird diejenige Zeit nach Injektion der Substanz verstanden, in welcher die Durchblutung wieder auf die Hälfte der maximalen Auslenkung zurückgegangen ist. Der Blutdruck stieg um durchschnittlich 26 mm Hg an. Bei einer Dosis von 2 μ /kg wurde ein Durchblutungsanstieg von $0,36 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ registriert. Die Halbwertszeit lag bei 2,3 min. Der Blutdruck stieg im Durchschnitt um 23 mm Hg an. Ein Abfall der Durchblutung konnte in keinem Versuch beobachtet werden. Bei geringfügigem Blutdruckanstieg (Versuch 23.3.62) um 5 mm Hg blieb die Durchblutung konstant.

2. Papaverin, Lösungsmittel

Nach intravenöser Injektion von Papaverin stieg im Durchschnitt die Durchblutung an, und zwar bei einer Dosis von 0,4 mg/kg um $0,27 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Der Blutdruckabfall betrug 23 mm Hg bei einer Halbwertszeit von 2,7 min. Bei einer Dosierung von 1 mg/kg erhöhte sich die Durchblutung um $0,17 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Die Halbwertszeit betrug 4,2 min bei einem Blutdruckabfall von 27,8 mm Hg.

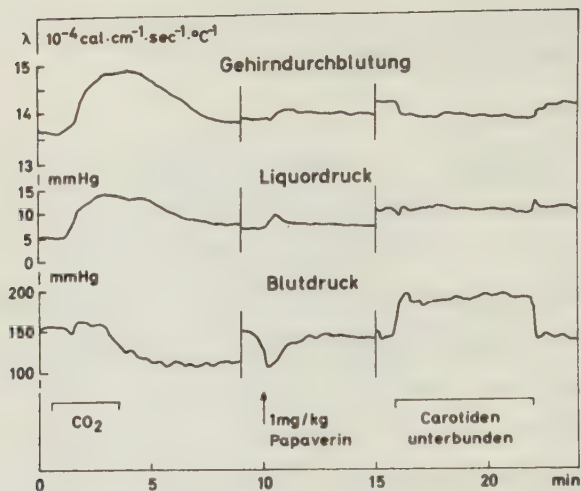


Abb. 2

Versuch am narkotisierten Tier. (25 mg/kg Nembutal) Registrierung von Gehirndurchblutung, Liquordruck und Blutdruck nach Inhalation von CO₂, intravenöser Injektion von Papaverin (Dosis 1 mg/kg) und Unterbindung beider Carotiden. Die Gehirndurchblutung wurde im Bereich des Hypothalamus registriert.

Die 10 Substanzen der Fa. Thomae waren in n/20 Salzsäure gelöst. Intravenöse Injektion des Lösungsmittels beeinflussten bei Mengen bis 1,0 ml/Tier Hirndurchblutung und Blutdruck nicht.

3. Pyrimidine

RA 17. In 8 Versuchen sank die Durchblutung im Mittelwert um $0,1 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ ab. Die Halbwertszeit betrug 1,2 min. Der Blutdruck wurde um durchschnittlich 19,6 mm Hg gesenkt. In 5 Versuchen blieb die Durchblutung unverändert, obwohl der Blutdruck deutlich gesenkt wurde (Versuche 29.1. und 10.4.62). Einzelversuch s. Abb. 3.

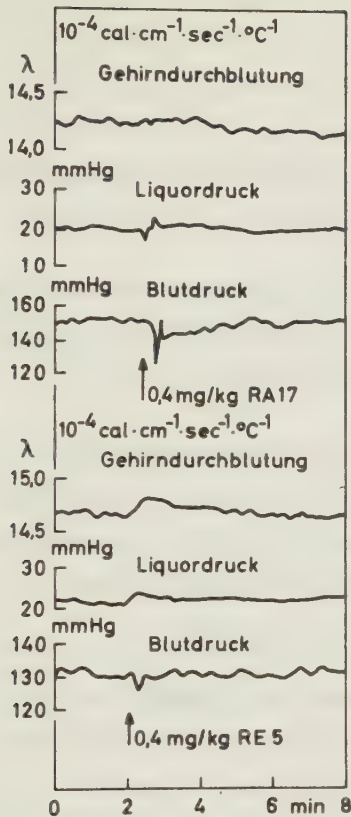


Abb. 3

2 Versuche am narkotisierten Tier. Registrierung von Gehirndurchblutung, Liquordruck und Blutdruck. Die Gehirndurchblutung wurde im Bereich des Hypothalamus gemessen. Die Abbildung zeigt Reaktionen nach intravenöser Injektion von RA 17 und RE 5 in einer Dosierung von 0,4 mg/kg.

Die Myokarddurchblutung stieg in einem Versuch um 0,35. $10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit betrug 2 min bei einem Blutdruckabfall von 6 mm Hg.

RA 30. Im Durchschnitt nahm die Gehirndurchblutung um $0,15 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ ab. Der Blutdruckabfall betrug 21 mm Hg, die Halbwertszeit 4,4 min. Die Reaktionen der Durchblutung waren aber nicht einheitlich. In 3 Versuchen wurden geringfügige Durchblutungsanstiege registriert (Versuche vom 14.2. und 10.4.62).

In einem Versuch nahm die Myokarddurchblutung um $0,5 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ zu, bei einer Halbwertszeit von 1 min und einem Blutdruckabfall von 15 mm Hg.

RA 42. Es ergab sich im Mittelwert ein geringfügiger Anstieg der Gehirndurchblutung um $0,14 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Die Halbwertszeit ließ sich nicht festlegen. Der Blutdruck sank durchschnittlich um 0,08 mm Hg ab, er blieb also praktisch unverändert.

In der Hälfte aller Versuche bleibt die Durchblutung konstant. Der Blutdruck steigt in einem Versuch an (25.1.62), während er sonst absinkt oder konstant bleibt.

RA 49. In 11 Versuchen nahm die Gehirndurchblutung im Durchschnitt um $0,88 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ zu. Die Halbwertszeit betrug 4,3 min. Der durchschnittliche Blutdruckabfall lag bei 16,7 mm Hg.

Die Versuche zeigten einheitliche Ergebnisse. Durchblutungsabfall oder Gleichbleiben der Gehirndurchblutung konnten nicht beobachtet werden. In 2 Versuchen (25.1. und 29.1.62) sind starke Durchblutungsanstiege mit deutlichen Blutdrucksenkungen verbunden.

Der Liquordruck stieg in einem Versuch (23.5.62) um 1 mm Hg an.

In 4 Versuchen wurde eine Zunahme der Myokarddurchblutung um durchschnittlich $1,53 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ registriert. Die Halbwertszeit betrug 2,4 min und der Blutdruckabfall 12,5 mm Hg.

RA 81. Es ergab sich im Durchschnitt ein Durchblutungsanstieg um $0,25 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Die Halbwertszeit betrug 2,7 min. Der Blutdruckabfall lag bei 3,8 mm Hg.

Die Ergebnisse waren nicht einheitlich. In 2 Versuchen (21.3. und 23.5.62) blieb die Durchblutung konstant und in 2 weiteren Versuchen (23.5.62) sank sie geringfügig ab. In einem Versuch erfolgte ein Blutdruckanstieg.

In 2 Versuchen wurde die Myokarddurchblutung um $0,27 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ gesteigert. Die Halbwertszeit betrug 1,25 min. Der Blutdruck blieb praktisch unverändert.

RA 177. Die Durchblutung sank in 9 Versuchen im Durchschnitt um $0,25 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ ab. Die Halbwertszeit betrug 4,6 min. Der durchschnittliche Blutdruckabfall lag bei 13,4 mm Hg. Die Versuche ergaben sämtlich eine Abnahme oder ein Gleichbleiben der Durchblutung. Zu einem Durchblutungsanstieg kam es nie.

4. Pteridine

RE 1. In 20 Versuchen ergab sich im Mittelwert ein Anstieg der Gehirndurchblutung um $0,55 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Die Halbwertszeit betrug 5,3 min. Der Blutdruckabfall

lag im Durchschnitt bei 12,5 mm Hg. In 6 Versuchen wurde der Liquordruck registriert. Es kam zu einem Anstieg um 3,7 mm Hg.

Ein Abfall der Durchblutung wurde in keinem Versuch beobachtet. In einem Versuch (23.3.62) war die Halbwertszeit mit 24 min außergewöhnlich lang. Ein Einzelversuch ist in Abb.4 dargestellt.

In 5 Versuchen stieg die Myokarddurchblutung um $1,09 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit betrug 4,2 min. Der Blutdruckabfall lag im Durchschnitt bei 11,2 mm Hg.

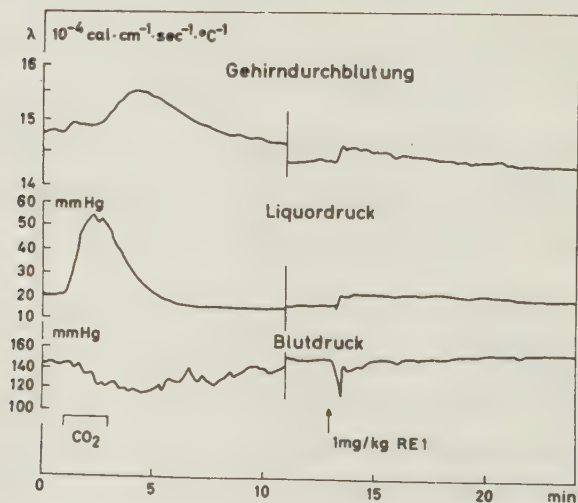


Abb. 4

Versuch am narkotisierten Tier. (25 mg/kg Nembutal) Registrierung von Gehirndurchblutung, Liquordruck und Blutdruck nach Inhalation von CO₂ und intravenöser Injektion von RE 1 (Dosis 1 mg/kg). Die Gehirndurchblutung wurde im Bereich des Hypothalamus registriert.

In 2 Versuchen habe ich gemeinsam mit WEBER die Nieren-rindendurchblutung mit Wärmeleitsonden registriert, ein Versuch wurde davon am wachen Tier durchgeführt. (Methode s. BETZ, GAYER u. WEBER 1964). Es kam in beiden Versuchen zu langdauernden Durchblutungsanstiegen.

RE 5. Die Durchblutung stieg im Durchschnitt um $0,27 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit betrug 8,5 min. Der Blutdruck fiel im Mittel um 6,4 mm Hg ab. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich. In 2 Versuchen blieb die Durchblutung unverändert (Versuche 21.3. und 10.8.62). Der Blutdruck stieg in 3 Versuchen deutlich an (Versuche 5.3. und 23.3.62) und in einem Versuch blieb er unverändert (Versuch 10.4.62). In 3 Versuchen kam es zu einem Liquordruckanstieg um durchschnittlich 2,3 mm Hg.

In 3 Versuchen stieg die Myokarddurchblutung im Mittelwert um $0,38 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit betrug 2 min. Der Blutdruckabfall lag bei 6 mm Hg.

RE 28. In 7 Versuchen stieg die Gehirndurchblutung um durchschnittlich $0,07 \cdot 10^{-4} \cdot \text{cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Sie blieb also praktisch unverändert. Die Halbwertszeit betrug 5,7 min. Der Blutdruck wurde im Mittelwert um 11 mm Hg gesenkt.

Die Ergebnisse waren nicht einheitlich. In einem Versuch wurde die Durchblutung vermindert (Versuch 5.3.62), in einem anderen blieb sie konstant (Versuch 5.3.62). Der Blutdruck blieb in 2 Versuchen konstant (Versuche 5.3.62). In 4 Versuchen wurde der Liquordruck registriert. Er stieg im Mittelwert um 2,5 mm Hg an.

In 2 Versuchen nahm die Myokarddurchblutung um $1,3 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ zu. Die Halbwertszeit betrug 8,5 min. Der Blutdruck wurde um 18,5 mm Hg gesenkt.

5. Purinkörper

RF 64. Die Gehirndurchblutung stieg im Durchschnitt um $0,05 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$. Sie blieb also praktisch konstant. Die Halbwertszeit betrug 3,1 min. Der Blutdruck wurde um 3 mm Hg gesenkt. Die Versuche zeigten keine einheitlichen Ergebnisse. In 2 Versuchen (10.4.62) sank die Durchblutung geringfügig ab.

Der Liquordruck wurde in 2 Versuchen (10.4. und 27.4.62) registriert. Er blieb unverändert.

In einem Versuch nahm die Myokarddurchblutung um $0,35 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ zu. Die Halbwertszeit betrug 2 min. Der Blutdruck wurde nicht verändert.

Versuche am wachen Tier

RE 1. In 10 Versuchen stieg die Durchblutung im Durchschnitt um $1,12 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ an. Die Halbwertszeit betrug 21,4 min. Die in der Tabelle angegebenen Werte geben den ersten Durchblutungsanstieg wieder, der kurz nach der Injektion auftrat. Diesem ersten Durchblutungsanstieg folgten in Abständen von mehreren Minuten in fast allen Versuchen erneute Anstiege, deren Höhe allmählich abnahm. Die gesamte Reaktion zog sich über Stunden hin. Unverträglichkeitsreaktionen waren nicht zu beobachten. Während des zweiten Durchblutungsanstieges machte sich

eine sedierende Wirkung der Substanz bemerkbar. Die Tiere wurden somnolent. Sie waren aber durch akustische und optische Reize aufweckbar. Nach Ablauf der Reaktion reagierten alle Versuchstiere wieder normal.

RA 81. In 3 Versuchen sank die Gehirndurchblutung um $0,45 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ ab. Die Halbwertszeit betrug 4,6 min. Unverträglichkeit konnte nicht beobachtet werden.

RA 30. In 2 Versuchen wurde die Durchblutung um $1,0 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ vermindert. Die Halbwertszeit betrug 3,7 min. In einem Versuch rief RA 30 Erbrechen und Singultus hervor.

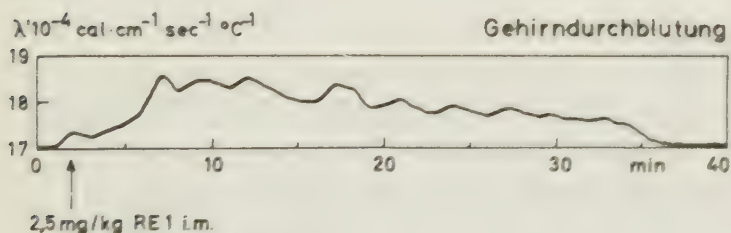


Abb. 5

Versuch am wachen Tier. Registrierung der Gehirndurchblutung im Bereich des Hypothalamus nach intramuskulärer Injektion von 2,5 mg/kg RE 1.

Besprechung der Ergebnisse

1. Noradrenalin

In unseren Versuchen kam es meist zu Anstiegen der Gehirndurchblutung und gleichzeitigem deutlichen Ansteigen des Blutdruckes. Bei geringfügigem Blutdruckanstieg blieb die Durchblutung konstant. Daraus kann geschlossen werden, daß es zu einer schwachen Vasokonstriktion kam.

Auch GOTTSTEIN (1962) und KANZOW (1964) beobachteten nach intravenösen Noradrenalingaben Zunahmender Gehirndurchblutung. GOTTSTEIN (1962) fand bei Dosen von 1,0 μ /kg einen Druckanstieg von 10 - 40 mm Hg und eine Zunahme der Gehirndurchblutung um 20 - 60%. In keinem Versuch kam es zu Durchblutungsverminderungen.

2. Papaverin

Papaverin führte in allen Versuchen zu Durchblutungsanstieg bei gleichzeitigem deutlichen Absinken des Blutdruckes. Die Ergebnisse stimmen mit den Angaben von GOTTSTEIN (1962) überein. Nach GOTTSTEIN, NIEDERMAYER, BERNSMIEIER (1959) beträgt bei einer Dosierung von 0,5 - 1,5 mg/kg der Durchblutungsanstieg nach Papaverininjektion 50 - 80 % und dauert 2 - 4 min lang. Der Blutdruckabfall liegt bei 10 - 20 mm Hg. und dauert 1-3 min lang.

Vergleicht man diese Resultate mit unseren so fällt auf, daß bei ähnlicher Dosierung die Durchblutungsanstiege nach Papaverin bei unseren Versuchen geringer waren als bei Noradrenalin während GOTTSTEIN u. Mitarb. (1959) und GOTTSTEIN (1962) deutlichere Anstiege nach Papaverin fanden.

3. Pyrimidine, Pteridine, Purinkörper

Aus der Reihe der untersuchten Substanzen erzeugten RA 17, RA 30 und RA 177 Verminderungen der Gehirndurchblutung. RE 28 und RF 64 ließen die Durchblutung im Mittelwert praktisch unverändert, es kam nur zu einem geringfügigem Anstieg. Die Ergebnisse waren nicht einheitlich.

RA 42, RA 81 und RE 5 bewirkten zwar einen Durchblutungsanstieg im Durchschnitt, in Einzelversuchen kam es jedoch sowohl zum Gleichbleiben als auch zum Absinken der Gehirndurchblutung. Der Blutdruck fiel im Mittelwert geringfügig ab, in mehreren Versuchen stieg er aber deutlich an.

Bei Injektion von RA 49 und RE 1 kommt es regelmäßig zum deutlichen Anstieg der Gehirndurchblutung bei gleichzeitigem Blutdruckabfall.

Alle 10 Substanzen steigerten auch die Koronardurchblutung. Zum Vergleich stehen die Ergebnisse von KADATZ zur Verfügung. Die Versuche wurden mit einer automatisch arbeitenden Bubble-flow-Stromuhr gemessen. Papaverin bewirkt nach KADATZ (1959) eine Koronardurchblutungssteigerung von 60,1% bei einer Dosis von 0,3 mg/kg. RA 49 steigert die Koronardurchblutung in der gleichen Größenordnung wie Papaverin. RE 1 bewirkt eine um 50% größere Steigerung der Koronardurchblutung als Papaverin. RA 42 steigert bei einer Dosierung von 0,5 mg/kg die Koronardurchblutung um 32%. Die durchblutungssteigernde Wirkung von RA 81 ist etwa halb so groß wie die des Papaverins. Die Durchblutungssteigerung durch RE 5 ist um 20% größer als die nach Injektion von Papaverin. RA 177, das in allen Versuchen eine

Verminderung der Gehirndurchblutung hervorrief, steigert die Koronardurchblutung um über 100%. In Abb. 6 sind die Reaktionen der lokalen Gehirndurchblutung mit den Änderungen der Koronardurchblutung verglichen.

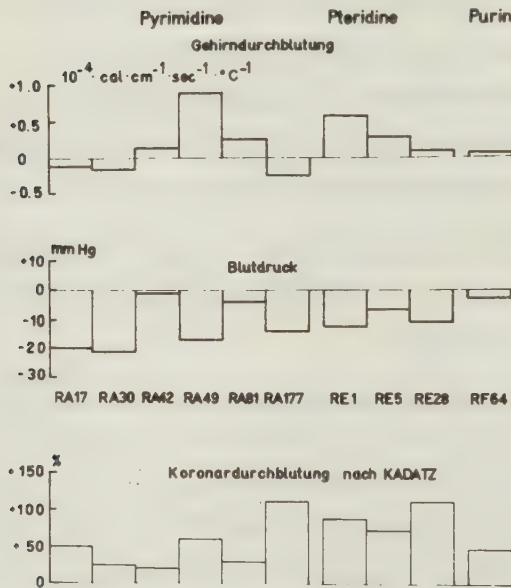


Abb. 6

Tabellarische Darstellung der Versuchsergebnisse. Die Abbildung zeigt die Beeinflussung von Gehirndurchblutung und Blutdruck. Zum Vergleich sind die Wirkungen auf die Koronardurchblutung dargestellt. Die Ergebnisse wurden von KADATZ mit einer automatisch arbeitenden Bubble-flow-Stromuhr gemessen.

Es zeigt sich aus der Übersicht (Abb.6), daß die Reaktionen der Gehirndurchblutung und der Koronardurchblutung verschiedenartig sind. Außerdem ist erkennbar, daß die Durchblutungs-

reaktionen im Gehirn nicht allein von Blutdruckänderungen abhängig sind. Sowohl bei den Pyrimidinderivaten als auch bei den Pteridinderivaten gibt es Unterschiede in der Relation Blutdruckänderung (Δp) und Änderung der Wärmetransportzahl ($\Delta \lambda$).

Diese Unterschiede zeigten sich deutlicher, wenn man die prozentualen Änderungen des Blutdrucks Δp [%] und der Wärmetransportzahlen $\Delta \lambda$ [%] vergleicht, wobei die Ausgangswerte von Blutdruck und Wärmetransportzahl als 100% gesetzt werden.

Unter der Annahme, daß sich die Wärmetransportzahlen linear mit der lokalen Durchblutung verändern, ergibt die Beziehung $\frac{\Delta p}{\Delta \lambda}$ [%] ein ungefähres Maß der Widerstandsänderung der Gehirngefäße. Es gibt jedoch in einzelnen Fällen Abweichungen von der linearen Beziehung zwischen der absoluten Durchblutungsgröße und der Änderung der Wärmetransportzahl wie aus Eichversuchen von BETZ u. HENSEL (1962) und BETZ, INGVAR, LASSEN u. SCHMAHL (1964, unveröffentlicht) hervorgeht. Läßt man die geringen Abweichungen von der Linearität außer Betracht, so ergeben sich für die einzelnen getesteten Substanzen die in der Tab.1 dargestellten Werte für die Änderungen des peripheren Widerstandes. Die prozentualen Widerstandsänderungen wurden nach der Formel $\left(\frac{100 + \Delta p}{100 + \Delta \lambda} - 1 \right) \cdot 100$ [%] errechnet.

Substanz	Blutdruckänderung Δp % des Ausgangs- werts	Änderung d. Wärme- transportzahl $\Delta \lambda$ % des Ausgangs- werts	Änderung des Widerstandes % des Ausgangs- werts
RA 17	- 17 %	- 3 %	- 14 %
RA 30	- 19 %	- 4 %	- 16 %
RA 42	$\pm$ 0 %	+ 5 %	- 5 %
RA 49	- 15 %	+ 31 %	- 35 %
RA 81	- 3 %	+ 8 %	- 10 %
RA 177	- 12 %	- 6 %	- 7 %
RE 1	- 12 %	+ 17 %	- 25 %
RE 5	- 5 %	+ 12 %	- 15 %
RE 28	- 8 %	+ 1 %	- 9 %
RF 64	- 4 %	$\pm$ 0 %	- 4 %
Noradrenalin	+ 20 %	+ 15 %	+ 4 %
Papaverin	- 26 %	+ 10 %	- 33 %

Tabelle 1

Vergleich der prozentualen Änderungen des Blutdrucks und der Wärmetransportzahlen nach Injektion der vasoaktiven Substanzen. Als Nullwert der Gehirndurchblutung ist einheitlich $12,06 \cdot 10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$ angenommen (s. BETZ u. HENSEL 1962). Die Änderungen, die in % der Ausgangswerte angegeben wurden, sind Mittelwerte der einzelnen Versuchsgruppen. Berechnung der rel. Widerstandsänderung s. Text.

Der Gefäßwiderstand im Bereich des Thalamus bzw. des Hypothalamus wird durch alle Substanzen außer Noradrenalin erniedrigt, auch durch die Substanzen, die zu Verminderungen der Durchblutung führen. RA 49 übertrifft hinsichtlich

Durchblutungssteigerung und Widerstandserniedrigung
sogar noch Papaverin.

RE 1, das bei intramuskulärer Injektion gut vertragen
wurde, bewirkte bei wachen Tieren besonders deutliche
Durchblutungssteigerungen.

RA 81 führte im Gegensatz zum Versuch am narkotisierten
Tier zu einem Abfall der Durchblutung. RA 30 bewirkte
wie im Versuch am narkotisierten Tier eine Durchblutungs-
verminderung.

Bei den Versuchen an wachen Katzen wurde die Dosierung
auf 2,5 mg/kg i.m. gesteigert. Es war aber nicht möglich,
am narkotisierten Tier durch Steigerung der Dosis über
0,4 mg/kg einen stärkeren Durchblutungsanstieg zu erzielen.
Die Halbwertszeit der Substanz war im Versuch am wachen
Tier etwa dreimal so lang wie beim narkotisierten Tier.

In fast allen Versuchen kam es zu einem mehrmaligen Durch-
blutungsanstieg, so daß sich die Reaktion bis zu mehreren
Stunden hinzog. Es könnte sich hier um Schwankungen in der
Resorption handeln. Emotionelle Reaktionen kommen kaum
in Frage, da sie kürzer sind und einen steilen Anstieg
und Abfall zeigen (BETZ 1963). Die sedierende Wirkung der
Substanz bleibt unerklärt.

Zusammenfassung

Mit Wärmeleitsonden wurde die lokale Gehirndurchblutung bei Injektion von Pyrimidinen, Pteridinen, einem Purinkörper, Noradrenalin und Papaverin registriert. Es wurden Versuche am wachen und narkotisierten Tier durchgeführt.

Noradrenalin bewirkte eine Durchblutungsvermehrung bei Blutdruckanstieg. Papaverin führte zu einem Durchblutungsanstieg bei gleichzeitigem Absinken des Blutdruckes.

RA 17 2,6-Bis(diäthanolamino)-4,8-bis (diäthylamino)-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin, RA 30 2,4,8-Tri(methylamino)-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin und RA 177 2,6-Bis(diäthanolamino)-4-piperidino-8-äthylthio-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin ließen die Gehirndurchblutung abfallen.

RE 28 2,4,7-Trimorpholino-6-phenyl-Pteridin und RF 64 2,8-Dipiperidino-6-diäthanolamino-purin ließen die Gehirndurchblutung praktisch unverändert.

Die Substanzen RA 49 2,6-Dimorpholino-4,8-di(methyläthanolamino)-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin, RE 1 2,4,6,7-Tetramorpholino-Pteridin, RA 42 2,6-Di(methyläthanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin, RA 81 4,8-Di(methylamino)-pyrimido- $\overline{5,4-d}$ pyrimidin und RE 5 2,4-Dimorpholino-6,7-bis(dimethylamino)-pteridin erzeugten Anstiege der Gehirndurchblutung. Am deutlichsten waren die Durchblutungssteigerungen nach Injektion von RA 49 und RE 1.

Wegen seiner guten intramuskulären Verträglichkeit wurde RE 1 auch wachen Tieren injiziert. Im Versuch am wachen Tier verursachte RE 1 einen stärkeren Durchblutungsanstieg als beim narkotisierten Tier. Die Durchblutungsanstiege wiederholten sich während eines Versuches mehrmals. Die Substanz zeigte eine sedierende Wirkung.

Die Änderungen der Gehirndurchblutung entsprachen nicht immer gleichgerichteten Änderungen der Myokarddurchblutung.

Tabellen

Versuche am narkotisierten Tier

Datum	Substanz	Dosis/kg	λ - λ	$\Delta \lambda$	HWZ	Blutdruck	Liquordruck
			$(10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1})$		(min)	(mm Hg)	(mm Hg)

1. Noradrenalin

25.1.62 NA	1,5	15,8	-16,9	+1,1	3	130-160	+30
25.1.62 NA	1,5	16,2	-16,8	+0,6	1	113-140	+27
14.2.62 NA	1,5	12,3	-12,5	+0,2	2	138-162	+24
16.3.62 NA	1,5	18,7	-19,5	+0,8	1	125-170	+45
23.3.62 NA	1,5	10,2	-10,2	+0	-	130-135	+ 5

Mittelwert:				<u>+0,54</u>	<u>1,4</u>		<u>+26</u>
-------------	--	--	--	--------------	------------	--	------------

29.1.62 NA	2,0	18,4	-19,2	+0,8	1	115-145	+30
30.1.62 NA	2,0	17,1	-17,2	+0,1	3	90-104	+14
5.2.62 NA	2,0	12,7	-13,1	+0,4	3	110-120	+10
23.3.62 NA	2,0	10,2	-10,4	+0,2	3	117-145	+28
10.4.62 NA	2,0	14,5	-14,8	+0,3	1,5	80-115	+35

Mittelwert:				<u>+0,36</u>	<u>2,3</u>		<u>+23</u>
-------------	--	--	--	--------------	------------	--	------------

2. Papaverin

6.8.62 Pa.	0,4 mg	16,65	-16,85	+0,2	2	125-105	-20
6.8.62 Pa.	0,4 mg	17,25	-17,7	+0,45	2	105- 85	-20
6.8.62 Pa.	0,4 mg	17,0	-17,25	+0,25	4	115- 90	-25
10.8.62 Pa.	0,4 mg	12,9	-13,3	+0,4	5	105- 80	-25
10.8.62 Pa.	0,4 mg	13,2	-13,3	+0,1	0,5	95- 60	-35
10.8.62 Pa.	0,4 mg	13,8	-14,0	+0,2	3	65- 50	-15

Mittelwert:				<u>+0,27</u>	<u>2,7</u>		<u>-23</u>
-------------	--	--	--	--------------	------------	--	------------

10.4.62 Pa.	1,0 mg	14,55	-14,7	+0,15	6,5	135- 98	-37 20-27,5 +7,5
10.4.62 Pa.	1,0 mg	14,7	-14,8	+0,1	1,5	97- 60	-37
10.4.62 Pa.	1,0 mg	14,35	-14,55	+0,2	1	145-100	-45
10.4.62 Pa.	1,0 mg	14,4	-14,7	+0,3	11	90- 75	-15
17.4.62 Pa.	1,0 mg	13,75	-13,85	+0,1	1	90- 75	-15

Mittelwert:				<u>+0,17</u>	<u>4,2</u>		<u>-27,8</u>
-------------	--	--	--	--------------	------------	--	--------------

3. Pyrimidine

25.1.62 RA 17	0,4 mg	15,9	-15,4	-0,5	4	133- 80	-53
29.1.62 RA 17	0,4 mg	18,9	-18,9	+0	-	118- 96	-22
29.1.62 RA 17	0,4 mg	18,6	-18,6	+0	-	125-110	-15

Datum	Substanz	Dosis/kg	λ	$-\lambda$	$\Delta\lambda$	HWZ	Blutdruck	Liquordruck
			$(10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1})$			(min)	(mm Hg)	(mm Hg)
30.1.62	RA 17	0,4 mg	17,0	-16,9	-0,1	-	84- 76	- 8
30.1.62	RA 17	0,4 mg	19,0	-19,0	+0	-	85- 75	-10
14.2.62	RA 17	0,4 mg	11,9	-11,7	-0,2	5,5	158-144	-14
10.4.62	RA 17	0,4 mg	14,35	-14,35	+0	-	95- 80	-15
10.4.62	RA 17	0,4 mg	14,25	-14,25	+0	-	150-130	-20
Mittelwert:					<u>-0,1</u>	<u>1,2</u>	<u>-19,6</u>	
12.4.62	RA 17 (Herz)	0,4 mg	14,3	-14,65	+0,35	2	76- 70	- 6
29.1.62	RA 30	0,4 mg	19,0	-18,3	-0,7	14	108- 66	-42
29.1.62	RA 30	0,4 mg	19,0	-18,8	-0,2	0,5	120- 70	-50
30.1.62	RA 30	0,4 mg	17,0	-16,7	-0,3	6	80- 61	-19
30.1.62	RA 30	0,4 mg	19,0	-19,0	+0	-	80- 70	-10
5.2.62	RA 30	0,4 mg	13,0	-12,7	-0,3	10	120-100	-20
14.2.62	RA 30	0,4 mg	11,7	-11,8	+0,1	3	145-141	- 4
10.4.62	RA 30	0,4 mg	14,6	-14,75	+0,15	0,5	90- 75	-15
10.4.62	RA 30	0,4 mg	14,2	-14,4	+0,2	1	150-140	-10
Mittelwert:					<u>-0,15</u>	<u>4,4</u>	<u>-21</u>	
12.4.62	RA 30 (Herz)	0,4 mg	14,5	-15,0	+0,5	1	85- 70	-15
25.1.62	RA 42	0,4 mg	15,8	-15,8	+0	-	130-140	+10
29.1.62	RA 42	0,4 mg	19,0	-19,0	+0	-	112-112	-
29.1.62	RA 42	0,4 mg	19,1	-19,2	+0	-	120-120	-
30.1.62	RA 42	0,4 mg	17,0	-17,4	+0,4	3	85- 83	- 2
30.1.62	RA 42	0,4 mg	19,0	-19,5	+0,5	3	90- 90	-
5.2.62	RA 42	0,4 mg	13,0	-13,0	+0	-	120-113	- 7
14.2.62	RA 42	0,4 mg	12,1	-12,1	+0	-	150-150	-
27.4.62	RA 42	0,4 mg	15,4	-15,5	+0,1	-	96- 88	- 8
Mittelwert:					<u>+0,14</u>	<u>-</u>	<u>- 0,8</u>	
25.1.62	RA 49	0,4 mg	15,8	-17,7	+1,9	5,5	130- 95	-35
29.1.62	RA 49	0,4 mg	19,0	-20,0	+1,0	13	115- 88	-27
29.1.62	RA 49	0,4 mg	19,0	-19,8	+0,8	4	120-100	-20
30.1.62	RA 49	0,4 mg	17,0	-17,5	+0,5	6	80- 68	-12
5.2.62	RA 49	0,4 mg	12,6	-12,9	+0,3	4	112-100	-12
14.2.62	RA 49	0,4 mg	11,9	-12,2	+0,3	8	135-132	- 3
13.4.62	RA 49	0,4 mg	15,0	-16,4	+1,4	2	66- 54	-12
13.4.62	RA 49	0,4 mg	15,0	-16,75	+1,75	1	75- 66	- 9
27.4.62	RA 49	0,4 mg	15,3	-16,0	+0,7	1	90- 76	-14
23.5.62	RA 49	0,4 mg	12,8	-13,0	+0,2	1	195-170	-25
30.5.62	RA 49	0,4 mg	20,25	-21,1	+0,85	3	150-135	-15
Mittelwert:					<u>+0,88</u>	<u>4,3</u>	<u>-16,7</u>	

23-24 +1

Datum	Substanz	Dosis/kg	$\lambda - \lambda$ ($10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$)	$\Delta \lambda$	HWZ (min)	Blutdruck (mm Hg)	Liquordruck (mm Hg)
-------	----------	----------	---	------------------	--------------	----------------------	------------------------

12.4.62	RA 49	0,4 mg	14,45-15,75	+1,3	4	85-70	-15
13.4.62	RA 49	0,4 mg	15,0 -16,75	+1,75	1	75-66	-9
13.4.62	RA 49	0,4 mg	15,0 -16,4	+1,4	2	66-54	-12
18.4.62	RA 49	0,4 mg	17,8 -19,5	+1,7	2,5	80-66	-14

Mittelwert:					+1,53	2,4	-12,5
-------------	--	--	--	--	-------	-----	-------

5.3.62	RA 81	0,4 mg	15,6 -17,1	+1,5	8	100-95	-5
5.3.62	RA 81	0,4 mg	12,7 -12,8	+0,1	8	100-95	-5
16.3.62	RA 81	0,4 mg	18,0 -18,6	+0,6	1	116-120	+10
21.3.62	RA 81	0,4 mg	17,0 -17,0	+0	-	130-120	-10
10.4.62	RA 81	0,4 mg	14,5 -14,65	+0,15	3,5	88-85	-3
10.4.62	RA 81	0,4 mg	14,3 -14,5	+0,2	4	143-138	-5
23.5.62	RA 81	0,4 mg	12,9 -12,8	-0,1	1	205-195	-10
23.5.62	RA 81	0,4 mg	12,7 -12,6	-0,1	1	200-200	-
23.5.62	RA 81	0,4 mg	13,2 -13,2	+0	-	170-170	-
30.5.62	RA 81	0,4 mg	20,4 -20,0	+0,2	1	145-135	-10

Mittelwert:					+0,25	2,7	-3,8
-------------	--	--	--	--	-------	-----	------

12.4.62	RA 81	0,4 mg	14,1 -14,45	+0,35	1,5	100-98	-2
18.4.62	RA 81 (Herz)	0,4 mg	17,9 -18,1	+0,2	1	75-75	-

25.1.62	RA 177	0,4 mg	16,2 -15,7	-0,5	8	118-95	-23
29.1.62	RA 177	0,4 mg	19,0 -18,6	-0,4	8	109-80	-29
29.1.62	RA 177	0,4 mg	18,8 -18,8	+0	-	120-100	-20
30.1.62	RA 177	0,4 mg	19,0 -18,5	-0,5	3	80-70	-10
30.1.62	RA 177	0,4 mg	16,9 -16,6	-0,3	11	80-64	-16
5.2.62	RA 177	0,4 mg	12,9 -12,7	-0,2	10	110-100	-10
14.2.62	RA 177	0,4 mg	11,9 -11,8	-0,1	2	140-135	-5
27.4.62	RA 177	0,4 mg	15,4 -15,1	-0,3	-	98-90	-8
27.4.62	RA 177	0,4 mg	15,4 -15,4	+0	-	98-98	-

Mittelwert:					-0,25	4,6	-13,4
-------------	--	--	--	--	-------	-----	-------

4. Pteridine

25.1.62	RE 1	0,4 mg	16,1 -17,2	+1,1	4	112-99	-13
29.1.62	RE 1	0,4 mg	19,0 -20,2	+1,2	15	110-90	-20
29.1.62	RE 1	0,4 mg	19,0 -19,7	+0,7	7	120-105	-15
36.1.62	RE 1	0,4 mg	17,0 -17,4	+0,4	9	80-71	-9
5.2.62	RE 1	0,4 mg	13,0 -13,4	+0,4	6	100-89	-11
16.3.62	RE 1	0,4 mg	18,0 -18,6	+0,6	4	115-105	-10
23.3.62	RE 1	0,4 mg	10,3 -10,7	+0,4	24	115-105	-10
10.4.62	RE 1	0,4 mg	14,35-14,4	+0,05	2	115-105	-10
10.4.62	RE 1	0,4 mg	14,65-14,75	+0,1	2	135-125	-10
10.4.62	RE 1	0,4 mg	14,35-14,65	+0,3	3	145-115	-30
13.4.62	RE 1	0,4 mg	15,3 -16,3	+1,0	3,5	58-52	-6
13.4.62	RE 1	0,4 mg	15,0 -16,4	+1,4	6,5	67-55	-12

Datum	Substanz	Dosis/kg	λ	$-\lambda$	$\Delta\lambda$	HWZ	Blutdruck	Liquordruck
			$(10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1})$			(min)	(mm Hg)	(mm Hg)
17.4.62	RE 1	0,4 mg	11,35	-11,65	+0,3	2,5	170-155	-15
27.4.62	RE 1	0,4 mg	15,75	-16,15	+0,4	1,5	98- 98	- 27,5-29 +1,5
23.5.62	RE 1	0,4 mg	12,75	-12,85	+0,1	2	195-185	-10 25-28 +3
30.5.62	RE 1	0,4 mg	20,5	-20,8	+0,3	2,5	155-135	-20 15-19 +4
6.8.62	RE 1	0,4 mg	17,25	-18,65	+1,4	6	120-110	-10
6.8.62	RE 1	0,4 mg	16,8	-17,0	+0,2	1,5	115-105	-10
10.8.62	RE 1	0,4 mg	13,4	-13,75	+0,35	3	76- 60	-15
10.8.62	RE 1	0,4 mg	13,2	-13,45	+0,25	2,5	110- 95	-15
Mittelwert:					+0,55	5,3	-12,5	
(Herz)								
12.4.62	RE 1	0,4 mg	14,1	-15,05	+0,95	5	114-102	-12
14.4.62	RE 1	0,4 mg	15,6	-16,6	+1,0	5	68- 60	- 8
13.4.62	RE 1	0,4 mg	15,0	-16,4	+1,4	6,5	67- 55	-12
13.4.62	RE 1	0,4 mg	15,3	-16,3	+1,0	3,5	58- 52	- 6
18.4.62	RE 1	0,4 mg	17,6	-18,7	+1,1	1	88- 70	-18
Mittelwert:					+1,09	4,2	-11,2	
4.4.62	RE 1	0,4 mg	14,25	-14,45	+0,2	über 10		
7.4.62	RE 1	2,5 mg	13,75	-14,0	+0,25	32 (Versuch am wachen Tier)		
(Niere)								
5.3.62	RE 5	0,4 mg	15,0	-16,0	+1,0	40	120-125	+ 5
5.3.62	RE 5	0,4 mg	12,5	-12,8	+0,3	40	120-125	+ 5
21.3.62	RE 5	0,4 mg	17,0	-17,0	+0	-	130-120	-10
23.3.62	RE 5	0,4 mg	10,0	-10,1	+0,1	4	135-145	+10
10.4.62	RE 5	0,4 mg	14,3	-14,4	+0,1	2	95- 95	-
10.4.62	RE 5	0,4 mg	14,65	-14,8	+0,15	1	140-135	- 5 21-25 +4
13.4.62	RE 5	0,4 mg	14,2	-14,7	+0,5	1	74- 68	- 6
23.5.62	RE 5	0,4 mg	12,75	-12,85	+0,1	1,5	196-170	-25 23-24 +1
30.5.62	RE 5	0,4 mg	20,0	-20,5	+0,5	2	150-125	-25 10-12 +2
10.8.62	RE 5	0,4 mg	13,75	-14,0	+0,25	2	70- 65	- 5
10.8.62	RE 5	0,4 mg	13,2	-13,2	+0	-	110- 95	-15
Mittelwert:					+0,27	8,5	- 6,4	
(Herz)								
12.4.62	RE 5	0,4 mg	14,1	-14,3	+0,2	3	105-101	- 4
13.4.62	RE 5	0,4 mg	14,2	-14,7	+0,5	1	74- 68	- 6
18.4.62	RE 5	0,4 mg	18,0	-18,45	+0,45	2	93- 85	- 8
Mittelwert:					+0,38	2	- 6	
5.3.62	RE 28	0,4 mg	16,0	-15,7	-0,3	10	130-130	-
5.3.62	RE 28	0,4 mg	12,8	-12,8	+0	-	130-130	-
10.4.62	RE 28	0,4 mg	14,45	-14,6	+0,15	3	100- 82	-18
10.4.62	RE 28	0,4 mg	13,9	-14,0	+0,1	12	155-145	-10 20-25 +5
17.4.62	RE 28	0,4 mg	13,65	-13,7	+0,05	1	105- 70	-35 9,5-10 +0,5
23.5.62	RE 28	0,4 mg	12,9	-13,15	+0,25	9	170-165	- 5 35-38 +3
23.5.62	RE 28	0,4 mg	12,5	-12,75	+0,25	5	215-205	-10 23-24,5 +1,5

Datum	Substanz	Dosis/kg	$\lambda - \lambda$ ($10^{-4} \text{ cal} \cdot \text{cm}^{-1} \cdot \text{sec}^{-1} \cdot ^\circ\text{C}^{-1}$)	$\Delta\lambda$	HWZ (min)	Blutdruck (mm Hg)	Liquordruck (mm Hg)
-------	----------	----------	---	-----------------	--------------	----------------------	------------------------

Mittelwert:				+0,07	5,7	-11	
12.4.62	RE 28	0,4 mg	14,0 -15,35	+1,35	13	98- 75	-23
18.4.62	RE 28 (Herz)	0,4 mg	18,25-19,5	+1,25	4	82- 68	-14

5. Purinkörper

10.4.62	RF 64	0,4 mg	14,5 -14,4	-0,1	12	120-110	-10
10.4.62	RF 64	0,4 mg	14,3 -14,25	-0,05	2,5	145-140	- 5
27.4.62	RF 64	0,4 mg	15,8 -16,1	+0,3	1	84- 84	-
10.8.62	RF 64	0,4 mg	13,45-13,5	+0,05	-	90- 90	-
10.8.62	RF 64	0,4 mg	13,8 -13,85	+0,05	-	65- 65	-

Mittelwert:				+0,05	3,1	- 3	
12.4.62	RF 64 (Herz)	0,4 mg	14,4 -14,75	+0,35	2	73- 73	-

Versuche am wachen Tier

20.1.62	RE 1	2,5 mg	15,8 -17,9	+2,1	34		
27.1.62	RE 1	2,5 mg	17,0 -18,8	+1,8	20		
31.1.62	RE 1	2,5 mg	13,5 -15,0	+1,5	40		
3.2.62	RE 1	2,5 mg	14,6 -14,9	+0,3	38		
7.2.62	RE 1	2,5 mg	15,9 -16,7	+0,8	11		
12.2.62	RE 1	2,5 mg	13,25-13,8	+0,55	12		
3.4.62	RE 1	2,5 mg	15,4 -16,6	+1,2	4		
4.4.62	RE 1	2,5 mg	15,0 -15,5	+0,5	14		
5.4.62	RE 1	2,5 mg	14,0 -15,25	+1,25	29		
14.4.62	RE 1	2,5 mg	21,6 -22,8	+1,2	12		

Mittelwert:				+1,12	21,4		
-------------	--	--	--	-------	------	--	--

3.4.62	RA 81	2,5 mg	14,6 -13,8	-0,8	10		
3.4.62	RA 81	2,5 mg	15,1 -14,75	-0,35	2		
5.4.62	RA 81	2,5 mg	14,9 -14,7	-0,2	2		

Mittelwert:				-0,45	4,6		
-------------	--	--	--	-------	-----	--	--

19.1.62	RA 30	2,5 mg	15,7 -15,4	-0,3	3		
4.4.62	RA 30	2,5 mg	15,3 -13,55	-1,75	4,5		

Mittelwert:				-1,0	3,7		
-------------	--	--	--	------	-----	--	--

Literatur

- ALBERT, A.: The Pteridines.
Fortschr.chem.org.Naturstoff 11, 350-403 (1954)
- BETZ, E.: Die lokale Gehirndurchblutung bei Emotion.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 278, 82 (1963)
- BETZ, E., D.BRAASCH u. H.HENSEL: Messung der Myokarddurchblutung mit der Wärmeleitsonde bei Einwirkung von 2,6-Bis(diaethanolamino)4,8-dipiperidino-pyrimido-(5,4-d)pyrimidin (Persantin).
Verh.dtsch.Ges.Kreisl.-Forsch. 27, 321-326 (1961)
- BETZ, E., J.GAYER u. H.WEBER: Fortlaufende Registrierung der lokalen Nierenrindendurchblutung mit Hilfe von Wärmeleitsonden.
Z.Kreisl.-Forsch. 53, 524-529 (1964)
- BETZ, E. u. H.HENSEL: Fortlaufende Registrierung der lokalen Durchblutung im Inneren des Gehirns bei wachen, freibeweglichen Tieren.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 274, 608-614 (1962)
- BETZ, E. u. R.WÜLLENWEBER: Fortlaufende Registrierung der lokalen Gehirndurchblutung mit Wärmeleitsonden am Menschen.
Klin.Wschr. 20, 1056-1058 (1962)
- CARTER, C.E.: Metabolism of Purines and Pyrimidines.
Ann.Rev.Biochem. 25, 123-146 (1956)
- GIBBS, F.A.: A thermoelectric Blood Flow Recorder in the Form of a Needle.
Proc.Soc.exp.Biol.(N.Y.) 31, 141-147 (1933)
- GOLDTHWAIT, D.A., R.A.PEABODY and G.R.GREENBERG: On the Mechanism of the Synthesis of Glycinamide Ribotide and its Formyl Derivate.
J.biol.Chem.221, 569-577 (1956)
- GOLENHOFEN, K., H.HENSEL u. G.HILDEBRANDT: Durchblutungsmessungen mit Wärmeleitelementen in Forschung und Klinik.
G.Thieme-Verlag, Stuttgart 1963

- GOTTSTEIN, U.: Der Hirnkreislauf unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen.
Einzeldarstellung aus d.theoret.u.klin.Med.
Dr.A.Hüthig-Verlag, Heidelberg, 15 (1962)
- GOTTSTEIN, U., W.NIEDERMAYER u. A.BERNSMEIER: Die Gehirndurchblutung unter dem Einfluß vasoaktiver Substanzen.
Z.ges.exper.Med. 131, 430-439 (1959)
- GRAYSON, J.: Internal Calorimetry in the Determination of thermal Conductivity and Blood Flow.
J.Physiol.(Lond.) 118, 54-72 (1952)
- GREENBERG, G.R.: Role of Folic Acid Derivates in Purine Biosynthesis.
Fed.Proc. 13, 745-759 (1954)
- HAYAISHI, O., and A.KORNBERG: Metabilism of Cytosine, Thymine, Uracil and Barbituric Acid by bacterial Enzyme.
J,biol.Chem. 197, 717-732 (1952)
- HENSEL, H.: Meßkopf zur Durchblutungsregistrierung an Oberflächen.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 268, 604-606 (1959a)
- KADATZ, R.: Die pharmakologischen Eigenschaften der neuen coronarerweiternden Substanz 2,6-Bis(diaethanolamino)-4,8-dipiperidino-pyrimido(5,4-d)pyrimidin.
Arzneimittel-Forsch.(Drug Res.) 9, 39-45 (1959)
- KANZOW, E.: Über die Wirkung einiger pressorischer Substanzen auf den Gefäßwiderstand in der Hirnrinde.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 281, 48-49 (1964)
- KETY, S.S., and C.F.SCHMIDT: The nitrous oxide Methode for the quantitative Determination of cerebral Blood Flow in Man.
J.clin.Invest. 27, 476-483 (1948)

- KETY, S.S., and C.F.SCHMIDT: The effects of altered arterial tensions of carbon dioxide and oxygen on cerebral blood flow and cerebral oxygen consumption of normal young man.
J.clin.Invest. 27, 484-492 (1948)
- LIEBERMANN, I., and A.KORNBERG: Enzymatic Synthesis and Breakdown of a Pyrimidine, Orotic Acid.
J.biol.Chem. 207, 911-924 (1954)
- LÖWENSTEIN, I.M., and P.P.COHEN: Studies on the Mechanism of Carbamylaspartic Acid Synthesis.
J.biol.Chem. 213, 689-696 (1955)
- LUBSEN, N.: Experimental Studies on the cerebral Circulation of the unanaesthetized Rabbits.
Arch.nêerl.Physiol. 25, 287-322 (1940)
- NOELL, W. u. M.SCHNEIDER: Über die Durchblutung und Sauerstoffversorgung des Gehirns. Mitteilung 4. Die Rolle der Kohlensäure.
Pflügers Arch.ges.Physiol. 247, 514-527 (1944)
- NOYONS, A.K.M., v.WESTENRIJK, J.JONGBLOED: Recherches sur la Regulation du Debit circulatoire du Cerveau.
Arch.nêerl.Physiol. 21, 377-432 (1936)
- SCHNEIDER, M. u. D.SCHNEIDER: Untersuchungen über die Regulierung der Gehirndurchblutung, Einwirkung verschiedener Pharmaca auf die Gehirndurchblutung.
Arch.exp.Path.Pharmak. 175, 640-664 (1934).

Lebenslauf

Am 9.12.1937 wurde ich als Sohn des Rechtsanwaltes Dr. jur. Friedrich Pfeiffer und seiner Ehefrau Johanna geb. Klauf in Greiz/Thüringen geboren. 1944 - 1949 besuchte ich die Volksschule. 1948 siedelten wir nach Arolsen/Waldeck über. Hier besuchte ich 9 Jahre die Christian-Rauch-Schule (Realgymnasium), die ich 1958 mit bestandener Reifeprüfung verließ. Von 1958 - 1959 wurde ich zum Wehrdienst in der Bundeswehr einberufen, den ich beim Gren.-Btl. 42 in Kassel-Wilhelmshöhe ableistete. 1959 begann ich in Marburg an der Philipps-Universität Medizin zu studieren. Im April 1960 bestand ich die ärztliche Vorprüfung (naturwissenschaftlicher Teil) und im Oktober 1961 die gesamte ärztliche Vorprüfung. Im Jahre 1965 legte ich das med. Staatsexamen an der Philipps-Universität Marburg ab.

Meine vorklinischen und klinischen Lehrer waren die Herren Professoren und Dozenten:

Anatomie: NIESSING, PETRY, OKSCHÉ

Physiologie: HENSEL, GÖLENHOFEN, HILDEBRANDT

Physiologische Chemie: BÜCHER, SCHMITZ

Innere Medizin: BOCK, MARTINI, HARTMANN, HAHM, LANG

Chirurgie: SCHWAIGER, STREICHER, MAURATH, RODECK

Gynäkologie: HUBER, WÜRTERLE, OVERBECK

Pädiatrie: LINNEWEH, BICKEL, ÖHME

Pathologie: GEDIGK MEYER

Hygiene: SIEGERT

Pharmakologie: SCHMID, SIESS

Gerichtliche Medizin: SCHLEYER

Otiatrie: BERENDES, BECKMANN

Ophthalmologie: STRAUB, NEUBAUER

Neurologie u. Psychiatrie: JAKOB, EHRHARDT

Dermatologie: BRAUN-FALCO, SALFELD

Orthopädie: EXNER

Am Ende meiner Arbeit danke ich Herrn Prof. Dr. H. HENSEL, dem Direktor des Physiologischen Instituts, für die Überlassung des Themas, ständiges Interesse und Förderung, die er meiner Arbeit zuteil werden ließ und dafür, daß er mir die Möglichkeit gab, an seinem Institut zu arbeiten.

Herrn Dr. med. E. BETZ, der mir viele Anregungen und Hinweise zu meiner Arbeit gab und mir bei Ausführung der Versuche in jeder Weise behilflich war, möchte ich ebenfalls danken.

Auch der Firma Dr. K. Thomae, die freundlicherweise die getesteten Substanzen zur Verfügung stellte, gilt an dieser Stelle mein Dank.

Bei der Anfertigung der Abbildungen waren mir die technischen Assistentinnen des Fotolabors behilflich, wofür mein Dank ausgesprochen sei.

